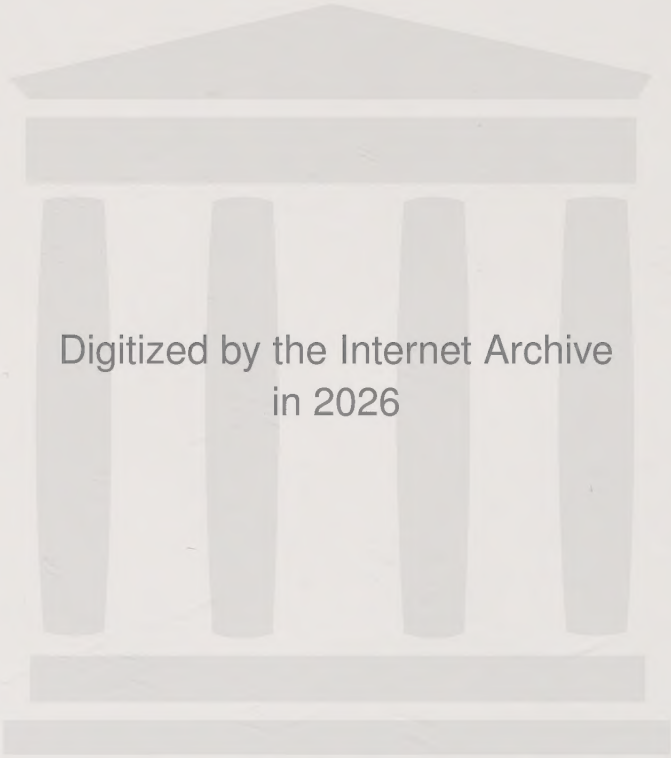
Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
ehem. Direktor: Professor Dr. W. Dick

Untersuchungen über die Beeinflussung der sog. Gewebethrombokinase bzw. deren Bildung durch Trasylol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jutta Gerstein
aus Tübingen

1970


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0087

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
ehem. Direktor: Professor Dr. W. Dick

Untersuchungen über die Beeinflussung der sog. Gewebethrombokinase bzw. deren Bildung durch Trasylol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jutta Gerstein
aus Tübingen

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Matis

2. Berichterstatter: Professor Dr. L. Koslowski

Inhalt

	Seite
A) Einleitung und Problemstellung	3
B) Eigene Untersuchungen	5
I) Durchführung	5
1) Versuchsanordnung und Methodik	5
2) Reagenzien	5
3) Statistische Berechnung	6
II) Ergebnisse	7
1) Inkubationsversuche	7
2) Verdünnungsreihen	14
III) Diskussion	17
C) Zusammenfassung	21
D) Literatur	23
E) Anhang	25

A) EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Bestimmung der sog. Thromboplastinzeit ergibt in Anwesenheit zunehmender Trasylolkonzentration im Reaktionsgemisch zunehmend längere Reaktions (= Thromboplastin) zeiten (1). Eine auch auf diese Weise zum Ausdruck kommende Beeinflussung (Hemmung) der Blutgerinnung durch Trasylol ist u.W. zunächst von Marx (2) und Blümel (3) beschrieben worden. Dieser Hemmeffekt wurde wohl zuerst durch Untersuchungen skandinavischer Autoren (4, 5, 6) im Bereich der sog. Blutthrombokinasebildung lokalisiert und sinngemäß als antithromboplastischer Effekt des Trasylol bezeichnet (s. hierzu 7).

Da bislang keine Befunde vorlagen, die eine Beeinflussung der sog. Gewebethrombokinase (bildung) mit Sicherheit ausschließen lassen, sollte eine diesbezügliche Klärung unter spezieller Einbeziehung von Inkubationsversuchen (8) herbeizuführen versucht werden.

B) EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I) DURCHFÜHRUNG

1) Versuchsanordnung und Methodik (s. hierzu 9,10)

Die Einwirkung von Trasylol auf die Gewebethrombokinase (-bildung) wurde im System: Plasma-Gewebethrombokinase-Trasylol überprüft. Hierzu wurden die Reaktionszeiten (= Thromboplastinzeiten) nach Inkubation der Reaktionsteilnehmer sowie in Verdünnungsreihen bestimmt.

Die Beschreibung der jeweiligen Versuchsanordnung erfolgt im Interesse einer besseren Übersichtlichkeit gemeinsam mit den Ergebnissen.

2) Reagenzien

a) Zitratplasma 1:10. Für die jeweiligen Ansätze wurde gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Parallelbestimmungen eine ausreichende Menge von Zitratblut 10 Min. bei 3 500 U/Min. zentrifugiert und zur sofortigen Verwendung abpipettiert. Entnahme für Parallelbestimmungen bzw. Untersuchungen, die vergleichbare Ergebnisse liefern sollten, jeweils von derselben Versuchsperson.

b) Physiologische NaCl-Lösung

c) Calciumchlorid-Lösung: $CaCl_2$ $^{m}/20$ und Trispuffer pH 7,2 im Verhältnis 1:1

d) Trasylol K^{+} zu 20 000 KIE/ml, im folgenden als Trasylol bezeichnet

e) Merthiolatfreies Trasylol^{+}, im folgenden als Trasylol (mf) bezeichnet

f) Thromboplastin Roche der Charge 610 266 $^{++}$, im folgenden als Thromboplastin bezeichnet

$^{+}$Für Überlassung der benötigten Mengen danke ich den pharmazeutischen Forschungslaboratorien der Farbenfabriken Bayer AG, Wuppertal - Elberfeld

$^{++}$ Für Überlassung der erforderlichen Mengen danke ich der Deutschen Hoffmann-La Roche AG, Grenzach / Baden

g) kalt extrahierte Humanhirnthrombokinase[+], im folgenden als HH-Thrombokinase bezeichnet.

Alle Verdünnungen wurden mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt.

Die HH-Thrombokinase wurde wie folgt zubereitet:
200 mg des Pulvers wurden 20 Min. bei 50°C im Wasserbad mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung extrahiert, danach zentrifugiert und der Bodensatz verworfen.

3) Statistische Berechnung

Die Meßreihen wurden mit Hilfe des t-Testes nach Student auf Übereinstimmung miteinander geprüft. Bei einem p unter 0,05 (5%) wird die Übereinstimmung verworfen - die Annahme ist begründet, daß sich beide Meßreihen signifikant voneinander unterscheiden[++].

[+] Für Überlassung der erforderlichen Mengen danke ich Herrn Professor Dr. R. Marx, München

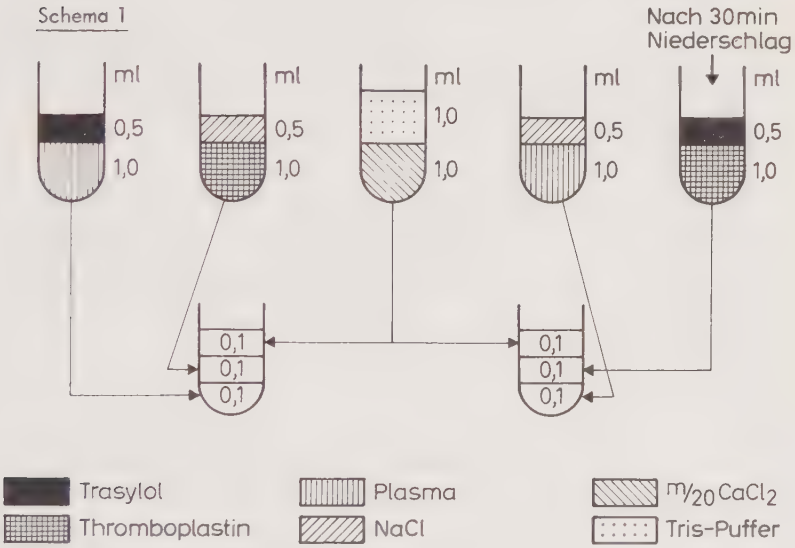
[++] Für Beratung und Anleitung danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. P. Pauschinger, Tübingen

II) ERGEBNISSE

1) Inkubationsversuche

a) Inkubation von Plasma bzw. Thromboplastin mit Trasylol. Die Reaktionszeiten wurden nach Schema 1 bestimmt: Plasma und Trasylol sowie Thromboplastin und Trasylol wurden 10 Min. in 37° Wasserbad inkubiert.

Schema 1



Während dieser Zeit wurden die Leerwerte nach folgendem Ansatz (Reaktionsteilnehmer jeweils 0,1 ml) gemessen.

Plasma mit NaCl
+ Thromboplastin mit NaCl
+ $CaCl_2$-Pufferlösung

Nach 10 Min. Messung der Thromboplastinzeit je 5 mal abwechselnd in folgenden Ansätzen:

Plasma mit NaCl
+ Thrombokinase mit Trasylol
+ $CaCl_2$-Pufferlösung

Plasma mit Trasylol
+ Thrombokinase mit NaCl
+ $CaCl_2$-Pufferlösung

In gleicher Weise wurde 45 Min. und 75 Min. vom Inkubationsbeginn an gerechnet verfahren.

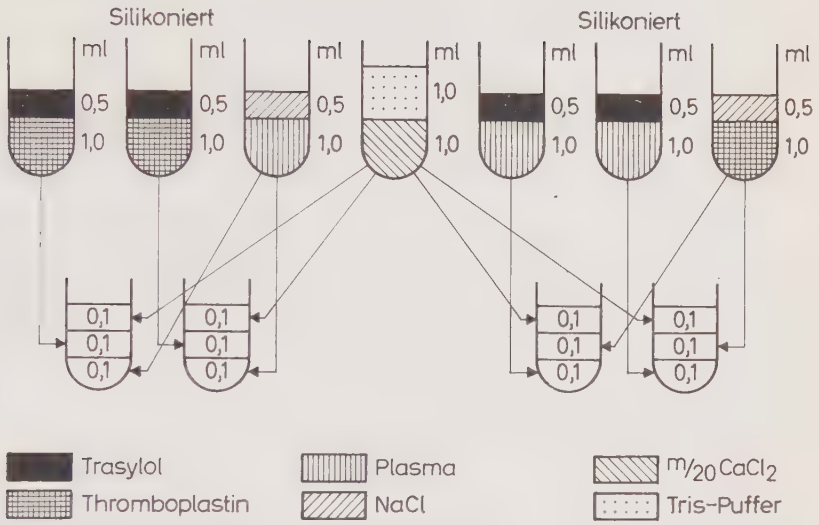
Ergebnis: Mit zunehmender Inkubationsdauer nimmt die Thromboplastinzeit zu; diese Zunahme ist bei Inkubation von Thromboplastin mit Trasylol (20 000 KIE/ml) ausgeprägter als bei Inkubation von Plasma und Trasylol. Die Verhältnisse sind im nichtsilikonierten (Tab. 1, Abb. 1)[+] und silikonierten (Tab. 2, Abb. 2) System etwa gleich. Nach etwa 30 Min. bildet sich im Inkubationsgemisch Trasylol - Thromboplastin ein weißer, flockiger Niederschlag. Der Eintritt der Gerinnung war von der 30. Min. ab demnach nur schwer zu beurteilen.

Bei Verwendung einer Trasylol-Konzentration von 4 000 KIE/ml findet sich mit zunehmender Inkubationsdauer eine in beiden Ansätzen etwa gleich große Zunahme der Thromboplastinzeit, ohne daß der vorher beschriebene Niederschlag auftritt. Auch im silikonierten System sind die Veränderungen etwa gleich (Tab. 3 und 4, Abb. 3a und b).

b) Inkubation von Plasma bzw. Thromboplastin mit Trasylol in silikonierten und nichtsilikonierten Gläsern. Um festzustellen, ob für die Inkubation als solche eine Silikonierung von Bedeutung ist, wurde die jeweilige Inkubationsmischung in silikonierten und nichtsilikonierten Gläsern nach Schema 2 angesetzt. Bestimmung der Reaktionszeiten dann in nichtsilikonierten Gläsern. Zur Verwendung gelangte eine Trasylol-Lösung von 6 666 KIE/ml.

[+] Abbildungen und Tabellen siehe Anhang

Schema 2



Die Leerwerte wurden, um den Alterungsfaktor des Plasmas zu erfassen, während der gesamten Versuchsdauer mitbestimmt. Die Messung der Thromboplastinzeiten erfolgte im übrigen in folgender (auf- und absteigender) Reihenfolge:

1. Leerwert
2. Plasma mit NaCl + Thromboplastin mit Trasylol (nichtsilikoniert) + $CaCl_2$-Pufferlösung
3. Plasma mit NaCl + Thromboplastin mit Trasylol (silikoniert) + $CaCl_2$-Pufferlösung
4. Plasma mit Trasylol (nichtsilikoniert) + Thromboplastin mit NaCl + $CaCl_2$-Pufferlösung
5. Plasma mit Trasylol (silikoniert) + Thromboplastin mit NaCl + $CaCl_2$-Pufferlösung

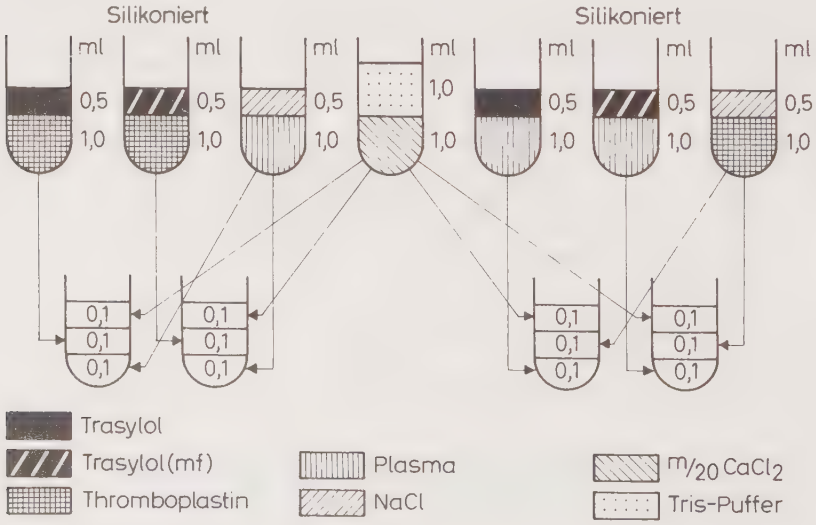
Von jedem Ansatz wurden vier Einzelwerte gemessen. Diese 20 Einzelbestimmungen wurden nach jeweils 10, 45 und 75 Min. durchgeführt.

Ergebnis: In den Inkubationsgemischen Thromboplastin + Trasylol bildete sich weder im silikonierten noch im nichtsilikonierten Glas ein Niederschlag. Die Thromboplastinzeit wurde (Tab. 5, Abb. 4) bei Inkubation von Thromboplastin mit Trasylol stärker als bei der Inkubation von Plasma mit Trasylol verlängert. Der Inkubationseffekt war im silikonierten Glas etwas größer als im nichtsilikonierten Glas, jedoch nicht signifikant.

c) Inkubation von Plasma und Thromboplastin mit Trasylol K bzw. Trasylol (mf). Zur Prüfung der Frage, ob der bacterizide Merthiolat-Zusatz 1 : 50 000 in den Trasylol-Ampullen für die Reaktionskinetik von Bedeutung ist, wurden vergleichende Untersuchungen mit merthiolathaltigem Trasylol (Trasylol K) und merthiolatfreiem Trasylol (Trasylol mf) durchgeführt. Es kam jeweils eine Testlösung von 20 000 KIE/ml zur Verwendung.

Die Messung der Thromboplastinzeiten nach Schema 3 erfolgte in folgender (auf- und absteigender) Reihe:

Schema 3



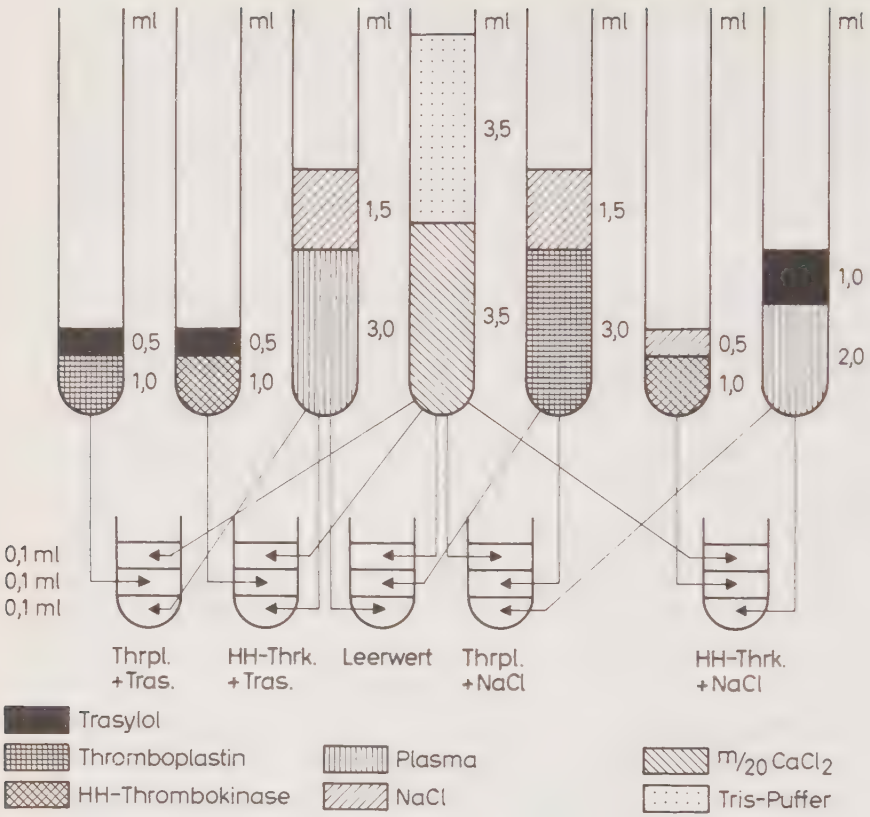
1. Leerwert
2. Plasma mit NaCl + Thromboplastin mit Trasylol K + $CaCl_2$-Pufferlösung
3. Plasma mit NaCl + Thromboplastin mit Trasylol (mf) + $CaCl_2$-Pufferlösung
4. Plasma mit Trasylol K + Thromboplastin mit NaCl + $CaCl_2$-Pufferlösung
5. Plasma mit Trasylol (mf) + Thromboplastin mit NaCl + $CaCl_2$-Pufferlösung

Ergebnis: In beiden Inkubationsmischungen, nämlich Thromboplastin mit Trasylol K sowie Thromboplastin mit Trasylol (mf) trat nach etwa 30 Min. derselbe weiße, flockige Niederschlag auf. Dieser Niederschlag bildet sich offenbar von Merthiolat unabhängig. Trasylol (mf) verlängert die Thromboplastinzeiten ausgeprägter als Trasylol K (Tab. 6, Abb. 5). Diese Unterschiede sind bei Inkubation von Thromboplastin signifikant, jedoch nicht bei Inkubation von Plasma mit Trasylol (mf) bzw. Trasylol K.

d) Inkubation von Plasma und Thromboplastin Roche bzw. HH-Thrombokinase mit Trasylol (mf). Zur Klärung, ob für den Inkubationseffekt des Trasylols eine besondere Eigenschaft der verwandten Thrombokinase von Bedeutung sei, wurden Parallelansätze mit Thromboplastin Roche und einer kalt extrahierten HH-Thrombokinase nach Schema 4 untersucht. Der Leerwert wurde, wie in den vorhergehenden Untersuchungen, während der gesamten Versuchsdauer mit Thromboplastin bestimmt. Nach jeweils 20 Einzelmessungen wurde auch ein Leerwert mit HH-Thrombokinase gemessen. Die Messung der Thromboplastinzeiten [+] erfolgte in folgender (auf- und absteigender) Reihenfolge:

[+] Die Reaktionszeiten werden in herkömmlicher Weise nach dem zugesetzten Reagenz bezeichnet. Es müßte hier demnach zwischen Thromboplastinzeit und HH-Thrombokinasezeit unterschieden werden, worauf wir jedoch verzichten.

Schema 4



1. Leerwert
2. Plasma mit NaCl + Thromboplastin mit Trasylol (mf) - $CaCl_2$-Pufferlösung
3. Plasma mit NaCl + HH-Thrombokinase mit Trasylol (mf) + $CaCl_2$-Pufferlösung
4. Plasma mit Trasylol (mf) + Thromboplastin mit NaCl + $CaCl_2$-Pufferlösung
5. Plasma mit Trasylol (mf) + HH-Thrombokinase mit NaCl + $CaCl_2$-Pufferlösung

Von jedem Ansatz wurden 4 Einzelwerte gemessen. Diese 20 Einzelbestimmungen wurden nach jeweils 40 und 70 Min. durchgeführt. Mit der ersten Serie wurde schnellstmöglich, d.h. nach 2 - 3 Min. begonnen.

Ergebnis: In der Inkubationsmischung Thromboplastin + Trasylol (mf) in einer Konzentration von 20 000 KIE/ml trat nach etwa 30 Min. wie unter 1a und 1c ein weißer, flockiger Niederschlag auf. Demgegenüber war dieser bei der Inkubation von HH-Thrombokinase mit Trasylol nicht zu beobachten. Die unterschiedlichen Reaktionszeiten in den hier wiedergegebenen 3 Versuchen sind auf unvermeidliche Differenzen bei der Zubereitung der HH-Thrombokinase zurückzuführen. Wie aus Tab. 7 und Abb. 6 ersichtlich, ergeben sich bei Verwendung von HH-Thrombokinase keine Unterschiede hinsichtlich des Inkubationseffektes, ob Plasma oder Thrombokinase mit Trasylol inkubiert worden war.

e) Inkubation von Plasma und HH-Thrombokinase mit extrem hohen Trasylol (mf) dosen. Hierzu wurden 500 000 KIE Trasylol mf mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und mit HH-Thrombokinase inkubiert.

Ansatz:

I 2 ml $CaCl_2$ $^m/_{20}$ + 2 ml Tris-Puffer
II 2 ml Plasma + 0,1 ml 0,9%ige NaCl-Lösung
III 1 ml Plasma + 0,5 ml Trasylol
IV 2 ml HH-Thrombokinase + 1 ml NaCl
V 1 ml HH-Thrombokinase + 0,5 ml Trasylol

Die Messung der Thromboplastinzeit erfolgte in nachstehender (auf- und absteigender) Reihenfolge, jeweils 4 Einzelwerte nach 5, 30 und 60 Min.

II + IV + I (Leerwert);
II + V + I;
III + IV + I

Auch bei dieser hohen Trasylolkonzentration konnte man keinen verwertbaren Unterschied feststellen, ob Plasma oder HH-Thrombokinase mit Trasylol (mf) inkubiert worden war.

2) Verdünnungsreihen

a) Trasylolverdünnung

Die Thromboplastinzeiten wurden mit Thromboplastin Roche und HH-Thrombokinase bestimmt. Der Trasyloleffekt wurde in folgenden Konzentrationen geprüft: 60 000 KIE/ml, 20 000 KIE/ml, 6 000 KIE/ml, 4 000 KIE/ml, 1 000 KIE/ml und 500 KIE/ml.

Ansatz:

Plasma
NaCl
Thromboplastin bzw. HH-Thrombokinase
$CaCl_2$-Pufferlösung

Anschließend Ersatz der physiologischen Kochsalzlösung durch Trasylol (mf) in den angegebenen Konzentrationen. Bestimmt wurden jeweils 4 Einzelwerte in ansteigender und abnehmender Konzentration. Keine Inkubation.

Ergebnis: Sowohl bei Verwendung von Thromboplastin Roche als auch HH-Thrombokinase findet sich eine konzentrationsabhängige Verlängerung der Reaktionszeiten (Tab. 8, 9 und Abb. 7, 8), die, wie nachstehende Tabelle ergibt, bezogen auf den Ausgangswert etwa gleicher Größenordnung ist.

Trasylol (mf)-Konzentration (KIE/ml)	Verlängerung der Thromboplastinzeit absolut (Sek.)		in %	
	+	++	+	++
500	0,7	0,5	103	104
1 000	1,0	1,2	106	109
4 000	2,6	2,5	115	120
6 000	3,4	2,8	118	123
20 000	5,9	4,7	134	138
60 000	12,8	8,2	173	166

+ unter Verwendung von Thromboplastin Roche

++ HH-Thrombokinase

b) Thrombokinase- und Plasmaverdünnungskurven

Um die trasylolbedingte Verlängerung der Thromboplastinzeit zu interpretieren, wurden Thromboplastin- bzw. Thrombokinase- und Plasmaverdünnungskurven aufgestellt und die Werte in Beziehung gesetzt (Tab. 8a, 8b, 9a, 9b sowie Abb. 7 und 8).

Unter Verwendung von Thromboplastin liegen die Thromboplastinzeiten für die getesteten Plasmaverdünnungen auf Kurve a der Tab. 7 und der Thromboplastinverdünnungen auf Kurve b der Abb. 7.

Man erkennt, daß jeweils unter Verwendung der gleichen Reaktionsteilnehmer die durch 60 000 KIE Trasylol bedingte Verlängerung der Thromboplastinzeit einer etwa 25%igen Plasmaverdünnung bzw. einer etwa 15%igen Thromboplastinverdünnung entspricht.

Unter Verwendung von HH-Thrombokinase liegen die Thromboplastinzeiten für die getesteten Plasmaverdünnungen auf Kurve a der Abb. 8 und der Thromboplastinverdünnungen auf Kurve b der Abb. 8.

Man erkennt, daß - jeweils unter Verwendung der gleichen Reaktionsteilnehmer - die durch 60 000 KIE Trasylol bedingte Verlängerung der Thromboplastinzeit hier einer etwa 45%igen Plasmaverdünnung bzw. einer etwa 6%igen Thrombokinaseverdünnung entspricht.

III) DISKUSSION

a) Bei Inkubation von Plasma bzw. Thromboplastin mit 20 000 KIE/ml Trasylol K (6 666 KIE/ml Inkubationsgemisch) nimmt die Thromboplastinzeit mit zunehmender Inkubationsdauer zu. Diese Zunahme ist bei der Inkubation von Thromboplastin mit Trasylol signifikant ausgeprägter als bei Inkubation von Plasma mit Trasylol. Es handelt sich hier um einen gerichteten Inkubationseffekt. Nach etwa 30 Min. bildet sich im Inkubationsgemisch ein weißer Niederschlag.

Bei Verwendung einer Trasylolkonzentration von 6 666 KIE/ml (entsprechend einer Konzentration von 2 222 KIE/ml Inkubationsgemisch) ist ein analoger Inkubationseffekt, jedoch keine Niederschlagsbildung mehr nachweisbar. Bei einer Konzentration von 4 000 KIE/ml Trasylol (1 333 KIE/ml Inkubationsgemisch) beobachtet man weder einen gerichteten Inkubationseffekt noch eine Niederschlagsbildung.

Silikonierung scheint für den Inkubationseffekt des Trasylol (in einer Konzentration von 6 666 KIE/ml entsprechend 2 222 KIE/ml Inkubationsgemisch) ohne Bedeutung. Die beobachteten Differenzen sind nicht signifikant.

Merthiolatfreies Trasylol ergibt im Vergleich mit Trasylol K jeweils in einer Konzentration von 20 000 KIE/ml (entsprechend 6 666 KIE/ml Inkubationsgemisch) mit Thromboplastin einen signifikant stärkeren Inkubationseffekt. Im Plasma ist diese Differenz nicht zu sichern.

Der Niederschlag bildet sich in gleicher Weise wie bei Inkubation mit Trasylol K.

Der konzentrationsabhängige, gerichtete Inkubationseffekt des Trasylol scheint somit (in geringem Grade zusätzlich auch) merthiolatabhängig. Der konzentrationsabhängige, gerichtete Präzipitationseffekt des Trasylol ist merthiolatunabhängig.

Bei Inkubation von merthiolatfreiem Trasylol mit Thromboplastin ist die Verlängerung der Thromboplastinzeit signifikant stärker ausgeprägt als bei Inkubation von Trasylol (mf) mit Plasma.

b) Bei Inkubation von merthiolatfreiem Trasylol mit HH-Thrombokinase bzw. mit Plasma ergeben sich auch bei hohen Konzentrationen entspr. 33 333 (!) KIE Trasylol/ml Inkubationsgemisch keine gerichteten Inkubationseffekte

Der Präzipitationseffekt ist präparatabhängig insofern als er nur bei dem verwandten Thromboplastin, jedoch nicht bei HH-Thrombokinase nachgewiesen werden kann. Hieraus ließe sich schließen, daß die (bei höherer Konzentration eintretende) Präzipitation des Thromboplastins sich als gerichteter Inkubationseffekt manifestiert. Das Ausbleiben einer Präzipitation bei einer niedrigen Trasylolkonzentration kann nur scheinbar sein; möglicherweise ließe sich durch Trübungsmessung eine gleichsinnige Wirkung nachweisen.

c) Die Konzentrationsabhängigkeit des Trasyloleffektes läßt sich in Verdünnungsreihen zeigen.

Die Wirkung von merthiolatfreiem Trasylol ist bei Verwendung von Thromboplastin bzw. HH-Thrombokinase etwa gleicher Größenordnung. Bei einer Konzentration von 11 000 KIE Trasylol (mf)/ml Reaktionsgemisch entspricht der Effekt im System Plasma - Thromboplastin einer 15%igen Thromboplastinverdünnung und einer 25%igen Plasmaverdünnung, im System Plasma - Thrombokinase dagegen einer 6%igen Thrombokinaseverdünnung und einer 45%igen Plasmaverdünnung. Dieser Befund deutet auf eine stärkere Hemmung der HH-Thrombokinase durch Trasylol.

d) Wir unterscheiden somit bei der Wirkung von Trasylol K bzw. Trasylol (mf) auf die Thromboplastinzeit einen konzentrationsabhängigen, jedoch inkubationsunabhängigen Effekt, wie er in den Verdünnungsreihen zum Ausdruck

kommt; daneben konnte ein konzentrations- und inkubationsabhängiger Effekt, allerdings nur bei Verwendung von Thromboplastin (Roche) festgestellt werden. In den Verdünnungsreihen wirken sich Konzentrationen einer Größenordnung von 1 000 KIE/ml Reaktionsgemisch aus; in diesem Bereich liegt auch die Grenze für den auf Thromboplastin Roche gerichteten Inkubationseffekt im Inkubationsgemisch. Ein auf HH-Thrombokinase gerichteter Inkubationseffekt ließ sich dagegen auch bei hohen Dosen nicht nachweisen.

Dieses unterschiedliche Verhalten könnte durch Organ- bzw. Artspezifität, präparationseigene Einflüsse etwa den Gelatinezusatz zu Thromboplastin bedingt sein.

e) Der konzentrationsabhängige und inkubationsunabhängige Effekt des Trasylol auf die Thromboplastinzeit spricht bei Fehlen eines inkubationsabhängigen Effektes auf HH-Thrombokinase ganz allgemein gegen eine gerichtete Wirkung auf den lipoiden Faktor der sogenannten Gewebethrombokinase bzw. die Beeinflussung von Faktoren (Faktor V, VII, X), die an der Bildung dieses Prothrombinumwandlungsfaktors beteiligt sind.

Die fehlende Beeinflussung des Inkubationseffektes durch Silikonierung spricht eher dafür, daß die sonst sicher bedeutsame Kontaktaktivierung (11) im Falle der Gewebethrombokinasebildung keine Rolle spielt.

Natürlich ist eine Lokalisation des Hemmeffektes auf die Blutgerinnung durch diese Versuche nicht ohne weiteres möglich. Sie wird eher in einer Beeinflussung der Reaktionskinetik als in einer Beeinflussung einzelner Faktoren zu suchen sein.

f) Eine Beeinflussung der Thromboplastinzeit (Quickwertbestimmungen) bei Trasylolbehandelten wäre allenfalls unmittelbar nach Injektion einer Größenordnung von 3 Millionen KIE und mehr zu erwarten, braucht somit nicht in Betracht gezogen zu werden. Ebensowenig ist mit einer erhöhten Blutungsneigung zu rechnen.

C) ZUSAMMENFASSUNG

Trasylol übt im System Plasma - Thromboplastin (Roche) einen gerichteten Inkubationseffekt auf Thromboplastin im Sinne einer Verlängerung der Thromboplastinzeit aus. Dieser ist (nur bei hohen Konzentrationen nachweisbar) offenbar an einen Präzipitationseffekt gebunden.

Trasylolkonzentrationen, die mit Thromboplastin keine sichtbare Niederschlagsbildung auslösen, zeigen keinen gerichteten Inkubationseffekt.

Im System Plasma - HH-Thrombokinase übt Trasylol keinen gerichteten Inkubationseffekt aus. Es kommt zu keiner Niederschlagsbildung.

Der in Verdünnungsreihen nachweisbare, konzentrationsabhängige Effekt von Trasylol auf die Thromboplastinzeit ist bei Verwendung von Thromboplastin bzw. HH-Thrombokinase etwa gleich. In analogen Systemen erwies sich die verwandte HH-Thrombokinase wirksamer als Thromboplastin Roche.

Die Beeinflussung der Thromboplastinzeit in der beschriebenen Versuchsanordnung wird bei Fehlen eines Präzipitationseffektes auf eine Beeinflussung der Reaktionskinetik und nicht einzelner Faktoren dieser Systeme zurückgeführt.

Die beobachteten Wechselbeziehungen im System Plasma - Thromboplastin (bzw. HH-Thrombokinase) - Trasylol sind für die Klinik (Blutungsneigung, Quickwertbestimmung) irrelevant.

D) LITERATUR

1) Marx, R.: in (13) S. 89

2) Marx, R.: Bericht über das 2. Symposion der DAB, Heidelberg 1956, Thromb. Diath. haem. Suppl. ad Vol. II (1958). - Clemente, P. Diss. München 1957

3) Benzer, H., G. Blümel, F. Piza: Wien. Klin. Wschr. 1960: 609

4) Amris, C.J.: Scand. J. haematol. 4:3 (1967)

5) Olsson, P., S. Nordström: Thoraxchir. 12:176 (1964)

6) S. Nordström, P. Olsson u. M. Blombäck:in (12) S. 40

7) Matis, P.: in (13) S. 19

8) Matis, P., W. Mayer u. W. Nagel: Erg. Chir. 42:366 (1959)

9) Jürgens, J. u. F.K. Beller: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalysen (G. Thieme, Stuttgart 1958)

10) Hiepler, E.: Einführung in die Methodik der Blutgerinnungsbestimmung, Laborarztverlag Würzburg, sowie
Einführung in die Methodik der Blutgerinnungsbestimmung, hrsg. von der Dt. Hoffmann-La Roche AG, Grenzach, Baden

11) Steichele, D.F.: in (12) S. 71 u. Med. Welt 1964:1314

12) Gross, R. u. G. Kronenberg (Hrsg.):Neue Aspekte der Trasylol Therapie Bd. 1, F.K. Schattauer, Stuttgart 1966

13) Marx, R., H. Imdahl u. G.L. Haberland (Hrsg.): Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Bd. 2, F.K. Schattauer, Stuttgart 1968

E) ANHANG

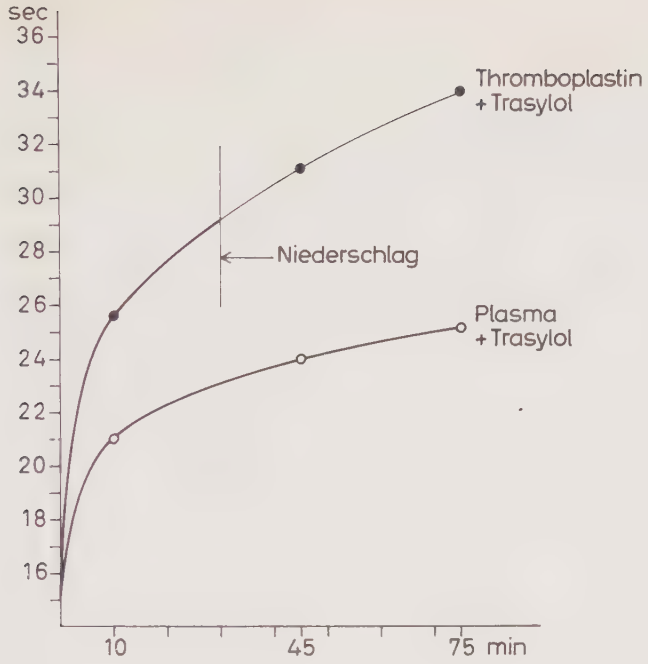

sec
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
Thromboplastin
+Trasylol
Niederschlag
Plasma
+Trasylol
10
45
75 min

Abb. 1

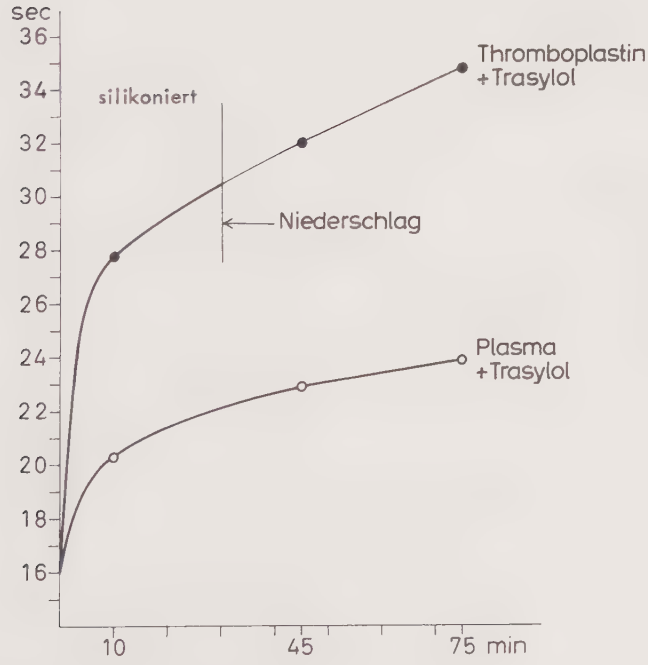
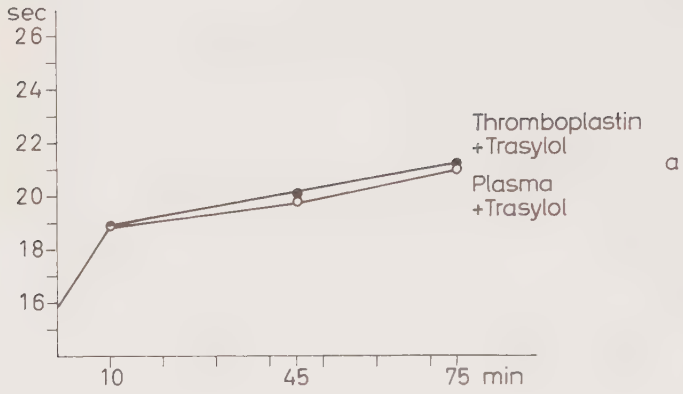

sec
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
silikoniert
Thromboplastin
+Trasylol
Niederschlag
Plasma
+Trasylol
10
45
75 min

Abb. 2


sec
26
24
22
20
18
16
10
45
75 min
Thromboplastin
+Trasylol
Plasma
+Trasylol
a

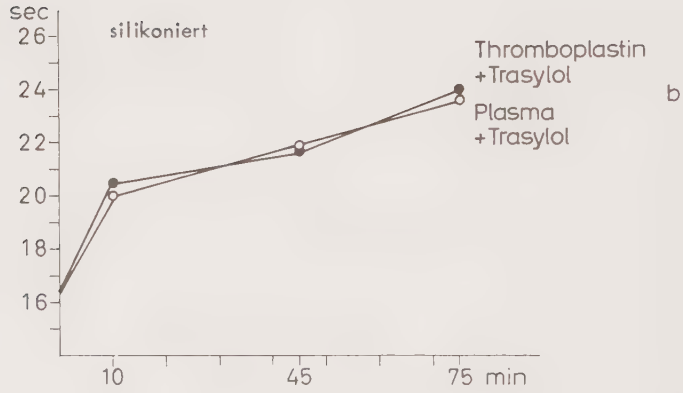

sec
26
24
22
20
18
16
silikoniert
10
45
75 min
Thromboplastin
+Trasylol
Plasma
+Trasylol
b

Abb. 3a, b

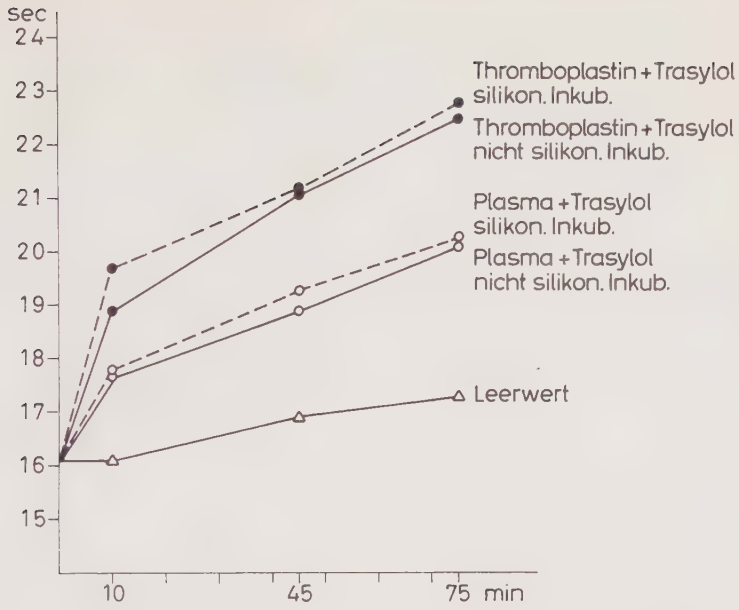

sec
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
10
45
75 min
Thromboplastin + Trasylol silikon. Inkub.
Thromboplastin + Trasylol nicht silikon. Inkub.
Plasma + Trasylol silikon. Inkub.
Plasma + Trasylol nicht silikon. Inkub.
Leerwert

Abb. 4

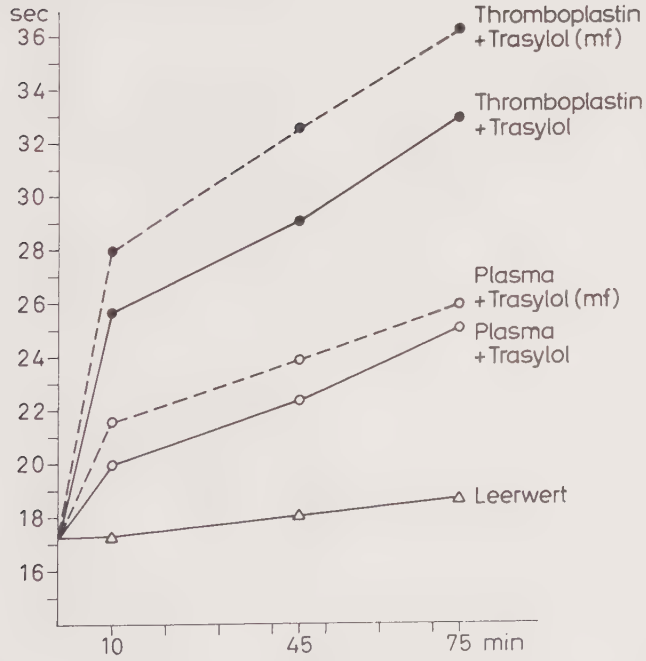

sec
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
10
45
75 min
Thromboplastin + Trasylol (mf)
Thromboplastin + Trasylol
Plasma + Trasylol (mf)
Plasma + Trasylol
Leerwert

Abb. 5

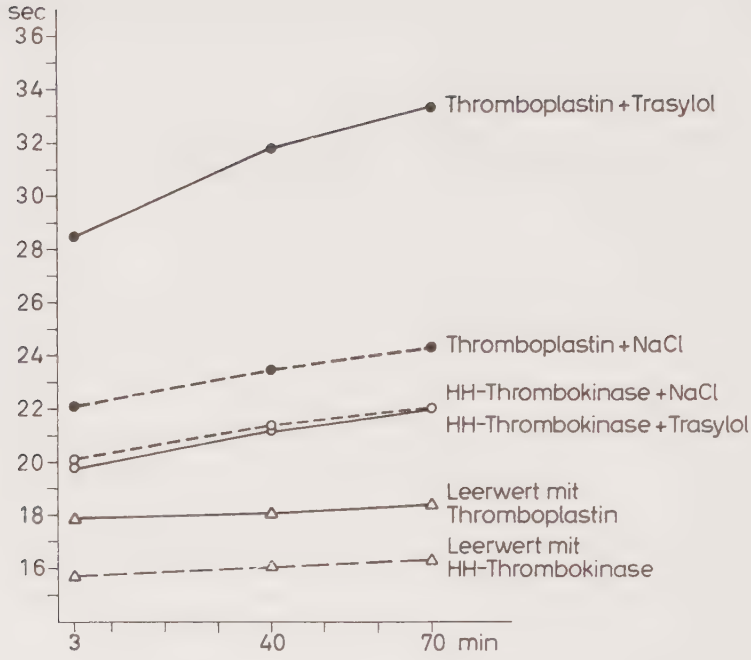
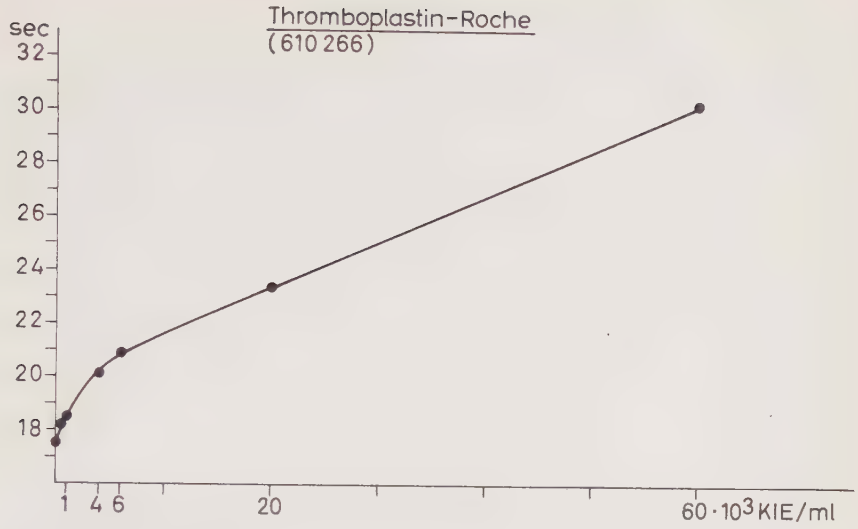
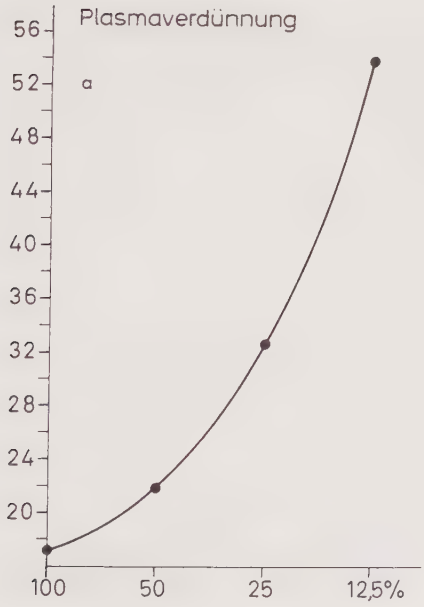

sec
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
Thromboplastin + Trasylol
Thromboplastin + NaCl
HH-Thrombokinase + NaCl
HH-Thrombokinase + Trasylol
Leerwert mit Thromboplastin
Leerwert mit HH-Thrombokinase
3
40
70 min

Abb. 6


Thromboplastin-Roche
(610 266)
sec
32
30
28
26
24
22
20
18
1 4 6
20
60 · 10³ KIE/ml


Plasmaverdünnung
a
56
52
48
44
40
36
32
28
24
20
100
50
25
12,5%

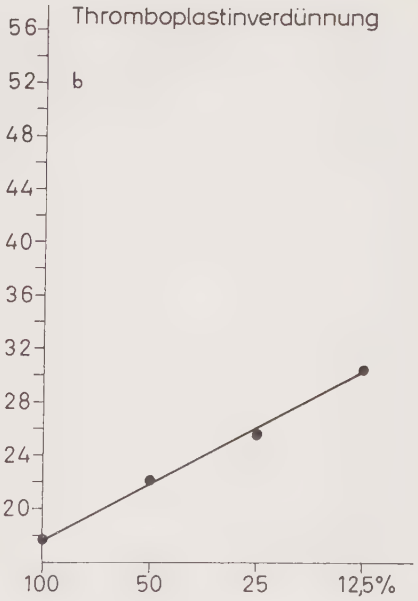
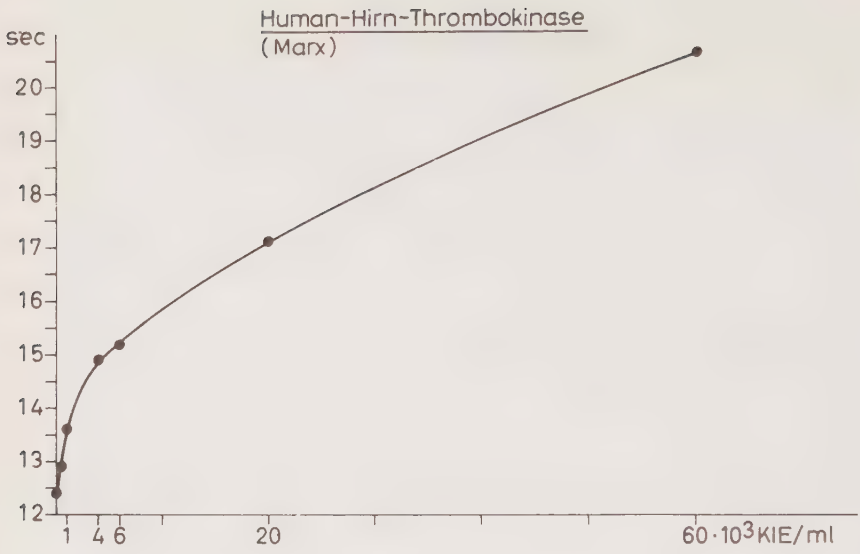
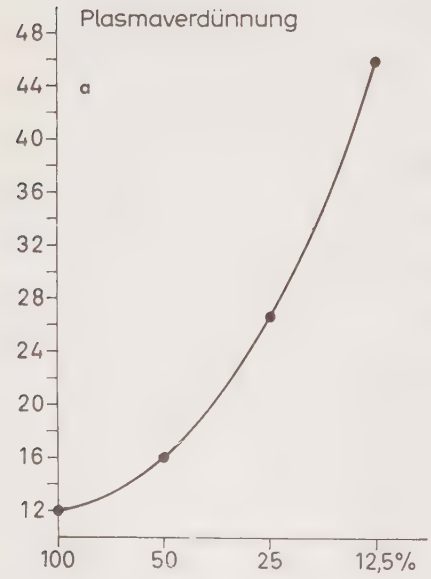

Thromboplastinverdünnung
b
56
52
48
44
40
36
32
28
24
20
100
50
25
12,5%

Abb. 7


Human-Hirn-Thrombokinase
(Marx)
sec
20
19
18
17
16
15
14
13
12
1 4 6
20
60·10³KIE/ml


Plasmaverdünnung
a
48
44
40
36
32
28
24
20
16
12
100
50
25
12,5%

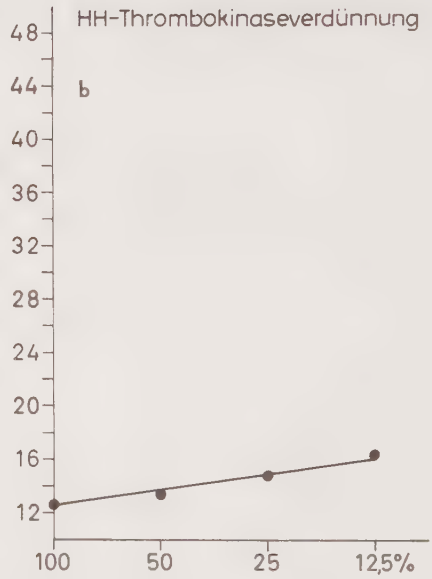

HH-Thrombokinaseverdünnung
b
48
44
40
36
32
28
24
20
16
12
100
50
25
12,5%

Abb. 8

Tabelle 1

Thromboplastinzeit bei Inkubation von Plasma bzw. Thromboplastin mit Trasylol K (20000 KIE/ml). Durchschnittswerte aus je 10 (2x5) Einzelbestimmungen. Leerwert 15,1 Sek.

Inkubationsdauer	Plasma + Trasylol K	Thromboplastin + Trasylol K
10 Minuten	21,0	25,6
45 Minuten	24,0	31,1
75 Minuten	25,2	34,0

Tabelle 2

Thromboplastinzeit bei Inkubation von Plasma bzw. Thromboplastin mit Trasylol K (20000 KIE/ml). Durchschnittswerte aus je 10 (2 x 5) Einzelbestimmungen. Leerwert 15,8 Sek. Bestimmung der Reaktionszeit im silikonierten System.

Inkubationsdauer	Plasma + Trasylol K	Thromboplastin + Trasylol K
10 Minuten	20,3	27,75
45 Minuten	22,9	32,0
75 Minuten	24,1	34,8

Tabelle 3

Thromboplastinzeit bei Inkubation von Plasma bzw. Thromboplastin mit Trasylol K (4000 KIE/ml). Durchschnittswerte aus je 15 (3 x 5) Einzelbestimmungen. Leerwert 15,9 Sek.

Inkubationsdauer	Plasma + Trasylol K	Thromboplastin + Trasylol K
10 Minuten	18,9	18,9
45 Minuten	19,8	20,1
75 Minuten	21,0	21,2

Tabelle 4

Thromboplastinzeit bei Inkubation von Plasma bzw. Thromboplastin mit Trasylol K (4000 KIE/ml). Durchschnittswerte aus je 15 (3 x 5) Einzelbestimmungen. Leerwert 16,4 Sek. Bestimmung der Reaktionszeit im silikonierten System.

Inkubationsdauer	Plasma + Trasylol K	Thromboplastin + Trasylol K
10 Minuten	20,0	20,5
45 Minuten	21,9	21,7
75 Minuten	23,6	24,0

Tabelle 5

Thromboplastinzeit bei Inkubation (von Trasylol K - 6666 KIE/ml - bzw. Thromboplastin) im silikonierten und nicht silikonierten Glas. Durchschnittswerte aus je 4 Einzelbestimmungen

Inkubationsdauer	Leerwert	Nicht sil. Thrombopl. + Trasylol K	Silikon. Thrombopl. + Trasylol K	Nicht sil. Plasma + Trasylol K	Silikon. Plasma + Trasylol K
10 Min.	16,1	18,9	19,7	17,7	17,8
45 Min.	16,9	21,1	21,2	18,9	19,3
75 Min.	17,3	22,5	22,8	20,1	20,3

Tabelle 6

Thromboplastinzeit bei Inkubation von Trasylol K und Trasylol mf (20000 KIE/ml) mit Plasma bzw. Thromboplastin. Durchschnittswerte aus je 20 (5 x 4) Einzelbestimmungen.

Inkubationsdauer	Leerwert	Thrombopl. + Trasylol K	Thrombopl. + Trasylol mf	Plasma + Trasylol K	Plasma + Trasylol mf
10 Min.	17,3	25,7	28,0	20,0	21,6
45 Min.	18,1	29,8	32,6	22,4	23,9
75 Min.	18,7	33,0	36,3	25,1	26,0

Tabelle 7

Thromboplastinzeit bei Inkubation von Trasylol mf (20000 E/ml) mit Thromboplastin bzw. Humanhirnthrombokinase und Plasma. Durchschnittswerte aus je 12 (3 x 4) Einzelbestimmungen.

Inkubationsdauer	Leerwert	Thrombopl. + Trasylol	HH Thrombokinase + Trasylol	Thrombopl. + NaCl Plasma + Tras.	HH Thrombokinase + NaCl Plasma + Trasylol
3 Sek.	17,9	28,5	19,8	22,1	20,1
40 Sek.	18,1	31,8	21,3	23,5	21,4
70 Sek.	18,4	33,3	22,0	24,3	22,0

Tabelle 8

Thromboplastinzeit unter Verwendung von Thromboplastin Roche bei steigender Trasylol (mf) Konzentration (Trasylolverdünnungsreihe)

Trasylol-Konzentration	Leerwert	500	1000	4000	6000	20000	60000 E/ml
	17,4	17,6	17,7	18,6	21,0	21,8	29,6
	17,2	17,4	17,8	19,6	20,6	23,6	29,6
	17,2	18,4	18,6	20,2	20,4	24,2	31,0
	18,2	19,6	19,6	22,0	21,8	23,8	29,6
Mittelwerte:	17,5	18,2	18,5	20,1	20,9	23,4	30,3

Tabelle 8a

Hierzu Plasma-Verdünnungsreihe

Plasma	100 %	50 %	25 %	12,5 %
	17,4	21,2	32,8	52,0
	16,8	21,2	31,4	54,8
	17,0	22,8	31,8	53,4
	17,8	22,6	34,6	55,2
Mittelwerte:	17,2	21,9	32,7	53,9

Tabelle 8b

Hierzu Thromboplastin-Verdünnungsreihe

Thrombokinase	100 %	50 %	25 %	12,5 %
	18,4	22,6	26,8	30,6
	17,5	22,6	25,8	30,8
	17,8	21,8	25,4	30,8
	17,4	21,6	24,4	29,8
Mittelwerte:	17,8	22,2	25,6	30,5

Tabelle 9

Thromboplastinzeit unter Verwendung von HH Thrombokinase bei steigender Trasylol (mf) Konzentration (Trasylolverdünnungsreihe)

Trasylol-Konzentration	Leerwert	500	1000	4000	6000	20000	60000 E/ml
	12,6	12,8	13,6	14,8	15,6	17,4	20,4
	12,4	13,4	13,6	15,0	15,0	16,4	20,6
	12,4	12,6	13,8	14,8	15,0	17,0	20,8
	12,0	12,6	13,2	15,0	15,2	17,4	20,6
Mittelwerte:	12,4	12,9	13,6	14,9	15,2	17,1	20,6

Tabelle 9a

Hierzu Plasma-Verdünnungsreihe

Plasma:	100 %	50 %	25 %	12,5 %
	12,0	16,2	27,0	45,2
	11,8	15,8	26,4	46,0
	11,8	16,2	26,4	45,0
	12,4	16,0	26,4	46,8
Mittelwerte:	12,0	16,1	26,6	45,8

Tabelle 9b

Hierzu Thrombokinase-Verdünnungsreihe

Thrombokinase	100 %	50 %	25 %	12,5 %
	12,6	13,4	14,8	16,2
	12,8	13,2	14,8	16,2
	12,8	13,0	15,0	16,6
	12,4	13,4	15,0	16,4
Mittelwerte:	12,7	13,3	14,9	16,4

Herrn Professor Dr. P. Matis bin ich für Überlassung des Themas sowie Hinweise bei Abfassung der Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet

Lebenslauf

Ich, Jutta Gerstein, geb. Mügge, wurde am 23. August 1944 als Tochter des gefallenen Hauptmanns Erich Mügge und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Kurr, in Tübingen geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Grundschule, anschließend das Wildermuthgymnasium in Tübingen, wo ich im März 1963 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1963 begann ich mein Medizinstudium in Tübingen. Im April 1964 bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1965 die Ärztliche Vorprüfung.

Ich famulierte in Odense/Dänemark, Tübingen, Urach und Riedlingen. Die meiner Dissertation zugrunde liegenden Untersuchungen wurden in der Zeit von Oktober 1966 bis November 1967 durchgeführt. Das Staatsexamen legte ich im Sommer 1969 ab.

Zur Zeit bin ich Medizinalassistentin in Tübingen.
Seit 1968 bin ich verheiratet und habe einen Sohn.